

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THESE

POUR LE

N°
852

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice CHARPENTIER

Né le 21 juillet 1908 à Parthenay (Deux-Sèvres)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE**

**L'ADMINISTRATION DE L'ADRENALINE
ET DE L'EPHEDRINE
PAR VOIE RECTALE**

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1937

268

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice CHARPENTIER

Né le 21 juillet 1908 à Parthenay (Deux-Sèvres)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ADMINISTRATION DE L'ADRÉNALINE

ET DE L'ÉPHÉDRINE

PAR VOIE RECTALE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1937

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique médicale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLART
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 MISE J. LEVY.. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS.. Pathologie chirurgic.
 LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DU VOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROcq Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER ... Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 PHILIBERT, agrégé..... Microbiologie.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A qui je dois tout.

A MA FEMME
ET A MA FILLE

*Seules raisons de tous mes
efforts.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUNOY

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN COTTET

CHEF DE CLINIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Qui m'ont aimablement guidé
dans ce modeste travail.
Toute ma gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NEUMANN

RADIOLOGUE DES HÔPITAUX

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur HEITZ-BOYER

PROFESSEUR AGRÉGÉ
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur LEVANT
ACCOUCHEUR DE L'HÔPITAL BEAUJON

Monsieur le Docteur ESCALIER
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur DEVRAIGNE
ACCOUCHEUR DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

Monsieur le Docteur CHAIGNON

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE NANTES

INTRODUCTION

Les nombreux travaux qui, ces dernières années ont été consacrés à la voie d'administration rectale des substances médicamenteuses, prouvent à quel point, malgré son ancienneté, cette dernière figure à l'ordre du jour des nouvelles acquisitions de la thérapeutique.

Dans ce travail, nous étudierons successivement son historique, ses modalités, les problèmes que pose son mécanisme, enfin l'intérêt que présente son utilisation dans le cas de deux principaux médicaments, sympathicomimétiques : adrénaline et éphédrine.

Nous terminerons sur un chapitre de conclusions que nous aura dicté notre expérimentation personnelle.

HISTORIQUE

La médication par voie rectale est connue depuis les temps les plus reculés.

Nous commencerons par en tracer un bref historique, d'après les excellents travaux que J. Popesco (thèse de médecine, Paris, 1936) et Charles-Jean Ravaud (thèse de pharmacie, Paris, 1936) ont consacré en partie, à la question.

La légende veut, que ce soit His d'Egypte qui ait donné aux hommes l'idée d'utiliser le rectum comme voie d'administration médicamenteuse, en s'introduisant de l'eau de mer par l'anus, afin d'évacuer l'intestin.

La thérapeutique israélite se servait déjà de suppositoires à base d'argent dits « magerarta ».

Dans l'œuvre d'Hippocrate, on trouve, de nombreuses formules de suppositoires, avec une description détaillée de leur préparation et de la façon dont il faut les administrer. Hippocrate en préconisait l'emploi, non seulement dans les affections locales du

rectum, mais aussi les maladies les plus diverses, telle par exemple « la gêne respiratoire chez l'enfant ».

Diosionide, Rufus d'Ephèse et Galien donnent des formules semblables. Jusqu'au ^{xvi}^e siècle, les suppositoires de Galien et d'Avicenne jouissent d'une grande vogue.

Au siècle du Roi Soleil, les lavements tendent à supplanter les suppositoires. Molière, dans son « *Malade imaginaire* » en ridiculisa l'abus et le cérémonial. Louis XIV, nous dit-on, en aurait pris jusqu'à trois cents en un an ; et sur la note d'apothicaire de M. Fleurant, nous voyons figurer « un petit clystère insinuatif, préparatif et émollient pour amollir, humecter et rafraîchir les entrailles de Monsieur ».

Plus près de nous, Chantemesse, démontra par l'expérimentation, que l'absorption par voie rectale est aussi rapide que par voie sous-cutanée.

Condarnin, Loeper en France, préconisèrent l'administration rectale de la morphine. Lecon, en Amérique, les lavements à l'alcool.

C'est Murphy qui, en 1909, utilisa le premier le goutte à goutte rectal, dans le traitement des péritonites.

De nos jours, les lavements médicamenteux de créosote, de bromure, de chloral, de laudanum, et les lavements alimentaires de lait et jaunes d'œufs, sont d'un usage thérapeutique courant. Les suppo-

sitoires analgésiques antiseptiques, cardiotoniques même, ne leur cèdent en rien, quant à leur importance dans l'arsenal thérapeutique moderne.

On est même arrivé ces dernières années (publications de Blechmann de 1924 et 1934) à préconiser la sérothérapie intestinale.

INTÉRÊT DE L'ADMINISTRATION RECTALE DES MÉDICAMENTS

Après cet exposé historique, il nous paraît presque superflu de préciser, que notre but n'est pas de doter la thérapeutique, d'un mode nouveau d'administration médicamenteuse. Nous nous proposons plus simplement d'en souligner l'intérêt dans le cas de deux médicaments précis.

Il ne nous paraît pas douteux que l'administration rectale présente un intérêt pratique certain.

C'est à elle que l'on aura recours pour faire absorber aux nourrissons et aux enfants en bas âge, des médicaments dont le goût rend difficile leur utilisation par voie orale.

C'est par elle que l'on donnera, dans certains cas d'intolérance gastrique absolue — crise gastrique du tabès, coliques hépatiques, coliques néphrétiques — des médicaments dont l'administration orale aurait provoqué des vomissements immédiats; de même lorsque le coma, le trismus ou la dysphagie rendent cette administration impossible.

C'est la voie de choix, pour l'administration de substances, dont l'emploi prolongé par voie orale, se révèle irritant pour l'estomac le moins intolérant (créosote, chloral, antipyrine).

C'est encore elle que l'on utilisera lorsqu'il sera nécessaire de laisser l'estomac au repos absolu : goutte à goutte rectal, après hématémèse.

Enfin la voie rectale présente peut-être un gros intérêt dans la médication par substances détruites par les sucs gastriques (adrénaline, ouabaine).

Nous croyons avoir donné par cet exposé, une idée suffisamment précise, des cas nombreux, où la voie rectale nous paraît particulièrement indiquée. Encore faut-il établir que l'absorption rectale est effective, car elle fut longtemps niée ou tenue pour pratiquement négligeable.

L'ABSORPTION RECTALE ET LES PROBLÈMES QU'ELLE POSE

Il n'est guère possible de nos jours de mettre en doute l'existence de l'absorption au niveau du rectum, trop de faits plaidant en sa faveur. Les uns relèvent de la pratique médicale courante, telles l'action indéniable des suppositoires analgésiques, antipyrétiques antispasmodiques (Selwenken), la valeur nutritive, plus discutée il est vrai, des lavements alimentaires. Les autres, pour être du domaine du laboratoire, n'en sont pas moins probants : nous ne ferons que citer pour le moment l'expérience de Zunz, qui, par administration rectale de strychnine, provoqua des convulsions chez la grenouille.

Faut-il en conclure, que toutes les substances médicamenteuses passent à travers la muqueuse rectale ?

Manquat n'exclue que les résines (térébenthine, santal).

Zunz conclut à des résultats analogues et note parmi les substances absorbées, les produits de scindage des protéïdes, les sucres, les lipides.

Ch.-J. Ravaud pose la règle suivante : « Les médicaments hydrosolubles ou liposolubles peuvent, avec avantage, être introduits par voie rectale ... ».

L'existence de l'absorption rectale étant ainsi établie et ses limites tracées, voyons maintenant, d'après les travaux parus, ce qui la distingue de l'absorption après administration orale.

Voici, d'après Zunz, quelques résultats comparatifs, chez le chien, ayant trait à l'heure de l'élimination urinaire.

Substances	Voie buccale	Voie rectale
Iodure potassique .	15 min.	15 min.
Salol	30 —	4 heures
Salicylate sodique .	35 —	25 min.
Antipyrine	30 —	30 —
Bleu de méthylène.	40 —	75 —
Térébenthine	45 —	absente

On voit que suivant la substance employée, l'élimination est plus rapide tantôt après administration orale, tantôt après administration rectale ; notons que la térébenthine n'étant pas résorbée par la muqueuse rectale, son élimination est nulle après administration par le rectum.

Mme Margaretha Kruschel expérimenta avec diverses substances :

Hypnotiques : morphine, chloral, paraldéhyde, sulfonal, prional, hydrate d'amyle.

Antipyrétiques : antipyrine, phénacétine, pyramidon.

Tonicardiaques : digitaline, camphre.

Elle conclut que presque tous ces produits, qu'ils soient solubles ou insolubles, se résorbent plus vite par le rectum que per os ; de plus, l'action thérapeutique de ces médicaments s'est révélée être supérieure par voie rectale que par voie buccale.

C'est ainsi qu'avec le pyramidon, par exemple, on obtient per os, une chute de température de 1° après une heure ; par le rectum une chute de température de 2° 7, après le même laps de temps.

Avec l'hydrate de chloral, le sommeil survient plus rapidement et il est plus profond, lorsqu'on administre le médicament par voie rectale.

Par contre, avec la digitaline, les expériences n'ont pas abouti à des résultats probants.

On peut rapprocher de ces résultats ceux que Zunz a obtenu, avec la strychnine, en opérant sur la grenouille pour une dose déterminée, cet animal a présenté des convulsions, 7 minutes après l'administration rectale de la drogue ; tandis qu'il a fallu 30 minutes, avant d'obtenir les mêmes effets par l'administration gastrique.

W. Blum et Nohara, ont fait une étude comparative, très complète, de la résorption du salicylate de soude, administré par la bouche et par le rectum. Ils ont examiné le temps et le taux d'élimination du salicylate par l'urine, ainsi que sa concentration dans le sang.

L'animal d'expérience était le cobaye ; on lui

introduisit par sonde, dans le rectum ou per os, 10cc. d'une solution de salicylate de soude à 2,5 %.

Les premières traces du salicylate apparaissent dans l'urine, 60 minutes après l'administration, aussi bien per os que par voie rectale.

Après administration orale, la courbe d'élimination présente un trajet relativement plat, sans maxima. La quantité totale éliminée par les urines est variable suivant l'alimentation de l'animal : 80 %, lorsque la nourriture se compose de navets, 50 % seulement, lorsqu'elle comprend des légumes verts.

Après administration rectale, l'élimination présente une maxima qui se place, pour la plupart des expériences, une heure après l'apparition des premières traces de salicylate dans l'urine ; la courbe fléchit ensuite de façon plus ou moins brutale. La quantité totale éliminée, atteint 75 % avec une alimentation par navets ; les auteurs ne mentionnent pas les résultats obtenus, en soumettant l'animal à un régime de légumes verts.

Les premières traces du salicylate apparaissent dans le sang, 1 minute et demie à 2 minutes, après l'administration tant orale que rectale ; la concentration sanguine du salicylate augmente ensuite jusqu'à ce que le médicament soit éliminé par les reins ; elle atteint en moyenne 0,054 mgr par cc. pour la voie orale, contre 0,089 mgr. par cc. pour la voie rectale.

En mesurant 30 minutes après l'introduction du salicylate — c'est-à-dire en général, avant le commencement de l'élimination urinaire — les quantités du médicament circulant dans le sang, Blum et Nohara concluent que le rapport de la capacité de résorption de la voie orale, à celle du rectum, se chiffre comme 6,8; ils attribuent cette proportion à la différence d'étendue des surfaces de résorption et comparent la capacité de résorption du rectum à celle du tissu cellulaire sous-cutané.

Ainsi l'absorption rectale apparaît-elle à certains auteurs, comme possédant des caractères propres; ils lui attribuent une capacité de résorption, voir une efficacité thérapeutique supérieure à celles qui caractérisent l'absorption orale.

Des auteurs de langue allemande (O. Riesser et G. Paubmann, P. Kaue) et en France Ch.-J. Ravaud, ont invoqué, pour expliquer ce phénomène, la vascularisation veineuse particulière du rectum.

On sait que, celui-ci est drainé schématiquement, par un double réseau : lymphatique et veineux.

Les lymphatiques du rectum se déversent, au même titre que les lymphatiques de tout le tractus digestif, dans le canal thoracique; ils ne sauraient, par conséquent, être tenus pour responsables des différences de résorption des voies rectale et orale.

Il en va tout autrement des veines que l'on peut diviser en deux systèmes distincts.

L'un indirect, comprenant la veine hémorroïdale supérieure et sa tributrice, la branche supérieure de l'hémorroïdale moyenne, va rejoindre la veine porte par l'intermédiaire de la veine mésentérique inférieure.

L'autre, direct, représenté par l'hémorroïdale inférieure et sa tributrice, la branche inférieure de l'hémorroïdale moyenne, aboutit, par le canal des veines iliaques, à la veine cave inférieure.

Le rectum offre ainsi, deux voies d'absorption veineuse :

— La voie indirecte tributrice de la veine porte, passant par le foie.

— La voie directe, tributrice de la veine cave inférieure, allant directement au cœur droit.

— La voie directe, tributrice de la veine cave inférieure, allant directement au cœur droit.

Ainsi, une substance introduite dans le rectum, allait-elle, en majeure partie, être résorbée par un réseau veineux l'acheminant directement vers le cœur droit, sans passer par le foie dont l'action n'est jamais indifférente. Seule, aura à passer à travers le filtre hépatique, la portion que l'anastomose des trois veines hémorroïdales, au niveau des plexus hémorroïdaux, a entraîné vers le système porte.

Comprise de cette façon, la voie d'administration rectale devenait l'égale des voies sous-cutanée et intra-veineuse, en ce qui concerne le schéma d'absorption ; elle leur était même préférable en raison de sa lenteur de résorption.

Aussi les auteurs allemands en préconisent-ils l'emploi, en cas de mauvaise résorption per-os, par suite de stase au niveau du système porte.

Il est clair, que cette théorie exige, pour être vraie, que l'on établisse, qu'une substance introduite dans le rectum, ne remonte pas au delà des limites de vascularisation par les veines hémorroïdales inférieures et la branche inférieure de l'hémorroïdale moyenne, c'est-à-dire, au delà du canal anal.

Ses défenseurs l'admettent, au moins en ce qui concerne le suppositoire, qu'ils sont ainsi amenés à le considérer comme une forme d'administration bien plus active que le lavement médicamenteux.

Il nous a paru intéressant de vérifier par l'expérimentation, l'exactitude de cette théorie.

Nous avons fait préparer un suppositoire opaque, contenant 1 gr. de gélobarine pour 2 gr. de beurre de cacao, et nous avons fait prendre des radiographies, 10 minutes, 1, 2, 5 et 7 heures après son administration.



Le premier de ces clichés, montre distinctement, que la masse fondue du suppositoire a dépassé à la 10^e minute, l'extrémité supérieure du canal anal et se trouve par conséquent, en dehors des limites du réseau veineux direct du rectum.

Cette expérience nous semble suffisamment probante, du risque qu'il y a, à voir, dans la disposition anatomique, du réseau veineux du rectum, la raison des résorptions différentes, caractéristiques des voies orale et rectale.

Sans méconnaître le fait, qu'une partie de la substance, introduite dans le rectum, ait pu gagner la circulation générale, ayant évité le filtre hépatique, nous ne saurons admettre, en raison de sa modicité même, qu'elle ait joué le rôle décisif qu'on lui a prêté.

*ÉTUDE DE L'ACTION DE L'ADRÉNALINE
ADMINISTRÉE PAR VOIE BUCCALE
ET PAR LE RECTUM*

L'adrénaline fait défaut à la règle, suivant laquelle, les diverses modalités de pénétration des substances médicamenteuses, ne modifient qu'à titre quantitatif leurs propriétés pharmacodynamiques.

On connaît l'action hypertensive, caractéristique de l'adrénaline par voie veineuse. Par voie sous-cutanée on obtient seulement des variations de tension minimales, même avec des doses 500 fois plus fortes. Par voie buccale, on n'obtient aucune modification appréciable de tension, quelle que soit la dose employée.

La mesure des modifications de la tension artérielle, témoin extrêmement précis du passage de l'adrénaline dans la circulation générale, ayant expérimentalement prouvé, que cette substance ne possède aucune action vasomotrice appréciable par voie orale, on en a déduit, que son absorption par ingestion, était nulle.

Beumer, introduit de l'adrénaline, par sonde, dans l'estomac ; n'observant aucune action vasomotrice,

nerveuse ou hyperglycémiant, il en conclut que cette substance subissait une destruction dans l'appareil digestif.

Mosaharu Ogava montre, par l'introduction dans l'intestin grêle, que les effets de l'adrénaline, par cette voie, sont plus sensibles. que par l'administration gastrique ; il lui a fallu cependant, pour obtenir des variations de tension, des doses 6.000 fois supérieures, aux doses agissantes par voie veineuse.

Halsey, mesurant chez l'homme, les effets vasomoteurs d'une dose donnée d'adrénaline, administrée par voie orale, sous-cutanée et intramusculaire, n'obtient aucune action par la bouche.

Weiss et Baitz, arrivent aux mêmes constatations ; de plus, par analogie avec la pâleur produite au niveau des muqueuses buccales, par la solution d'adrénaline, ils admettent que la non résorption de cette substance dans l'estomac, relève du même mécanisme.

Grasset rapporte un cas humain, d'ingestion accidentelle d'une très forte dose (30 mgr.), sans suites pathologiques pour la victime ; il est vrai que J. Troisier et Mme Weiss-Rudinesco, dans une observation récente, relatent un autre cas d'ingestion accidentelle chez l'homme, portant sur 4 cc. d'une solution au 1.000^e et suivie pendant 24 heures environ, de réactions hypertensives violentes, avec menaces d'œdème pulmonaire ; ils notent cependant qu'il s'agissait

là d'un sujet à tension artérielle faible (5, 8-10).

Il ne reste pas moins acquis, toutefois, qu'à doses thérapeutiques, et chez des sujets à tension artérielle normale, l'adrénaline prise par la bouche, ne provoque pas de réactions hypertensives appréciables.

Diverses hypothèses ont été émises, pour expliquer la disparition des propriétés hypertensives de l'adrénaline, après ingestion.

Nous avons vu, que Beumer attribuait ce fait aux propriétés destructives des sucs digestifs ; Tarkhanow, frappé par l'atotoxicité de l'adrénaline prise par la bouche, se rangeait à cette hypothèse.

Mais Oliver et Shaffer, ont démontré que l'action combinée de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, n'entamait pas l'activité de l'extrait surrénal. F. Lesné et Dreyfus l'établirent pour l'adrénaline et de plus prouvèrent l'inocuité de tous les sucs digestifs vis à vis de cette substance.

Dès lors, les propriétés vasoconstrictrices passaient au premier plan, parmi les causes supposées de la non résorption de l'adrénaline administrée par voie orale ; par analogie avec la pâleur des muqueuses buccales au contact de l'adrénaline, Weiss et Beitz admettaient une entrave analogue à la résorption digestive de cette substance : l'adrénaline barrait ainsi ses propres voies d'absorption.

Des travaux récents ont mis en évidence, la part

de la structure chimique dans l'inactivité des substances sympathomimétiques par voie buccale ; c'est la raison pour laquelle l'éphédrine et certains dérivés analogues, garderaient leur activité per os. C'est le nombre d'atomes de carbone de la chaîne latérale qui paraît être surtout en cause. (Tiffeneau).

Le foie surajoute son action destructrice aux causes précitées ; de ce fait les quantités présentes dans le sang circulant, n'atteignent jamais le taux suffisant, pour produire des phénomènes vasculaires.

Mais Dorlencourt, en collaboration avec H. Trias, établit que la résorption digestive de l'adrénaline était suffisante pour provoquer de l'hyperglycémie ; il en fixa les variations en fonction du véhicule et l'évalua à 5°/° environ.

Osamu Takaschines établit les doses liminaires d'action hyperglycémiant de l'adrénaline chez l'homme et l'animal.

Dorlencourt, dans son rapport au premier congrès français de thérapeutique, attribue la conservation de l'action hyperglycémiant de l'adrénaline administrée par voie buccale, au fait que le foie qui est le point de départ de cette action, constitue le premier relai de l'adrénaline, après sa résorption.

La faible résorption de l'adrénaline en ingestion, avec toutes les conséquences thérapeutiques qu'elle comporte, a suscité la recherche d'un mode d'admi-

nistration plus efficace, en dehors des voies sous-cutanée et intra-musculaire.

La voie rectale s'est ainsi imposée à l'expérimentation des nombreux auteurs :

Trendelenbourg admet que la résorption par cette voie est assimilable à celle de la voie sous-cutanée ; certains auteurs la comparent même à la voie intra-musculaire.

Si Hoskin n'obtient que des effets vasculaires minimes chez le chien et le chat, H. B. Barfour et F. H. Rapoport, comparant les effets des voies colique, veineuse et rectale chez le lapin, note des variations de tension artérielle manifestes : 3 mgr. d'adrénaline instillés dans le colon font passer la tension de 8,2 à 8,8 ; 1 mgr. injecté dans la veine cave a produit une variation de tension de 7,2 à 12,8 ; 2 mgr. introduits dans le rectum, ont déterminé une élévation de la tension de 7,4 à 9,2.

Laisné a expérimenté l'adrénaline par voie rectale chez l'homme adulte et l'enfant. Les doses de 2 à 4 mgr. se sont révélées suffisantes pour produire chez l'homme des variations de tension modérées, dépassant rarement 1cc. Chez l'enfant l'activité varie avec l'âge : si LX à LXXX gouttes administrées en 1 fois, produisent de l'hypertension systolique manifeste et diastolique toujours minime, chez l'adolescent,

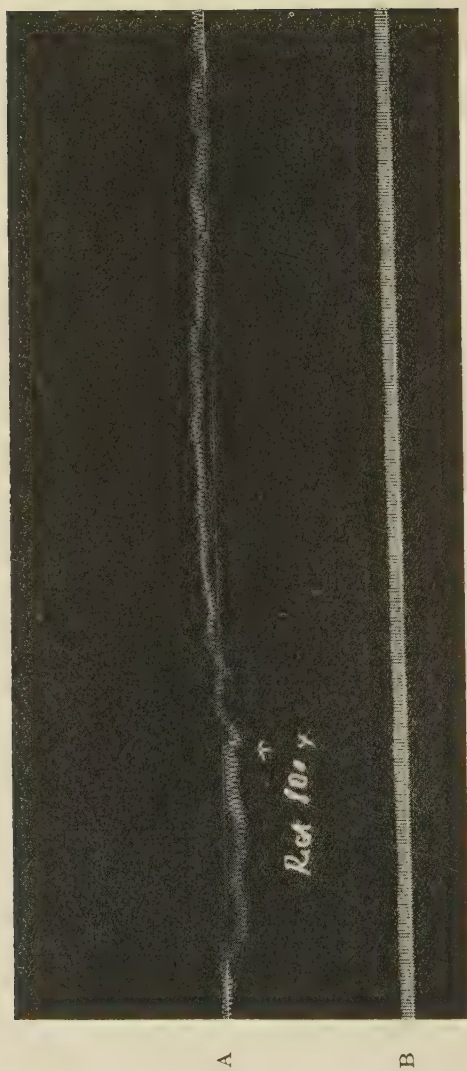
la dose de C gouttes atteint la limite de tolérance d'un enfant de 3 ans 1/2.

Voulant vérifier la persistance de l'action hypertensive de l'adrénaline, en cas d'administration rectale, nous avons, en collaboration avec le professeur Launoy et Monsieur Jean Cottet, dans le laboratoire du professeur Launoy, reproduit les expériences de H. B. Barbour et F. H. Rapoport sur le lapin. Nous avons administré l'adrénaline par voie intestinale et rectale et en avons comparé la résorption, par ces deux voies en évaluant la tension artérielle prise dans la carotide.

EXPERIENCE N° 1. — Lapin pesant 2 kg. 500, anesthésié par l'uréthane ; 0, mgr. 4 d'adrénaline Poulenc, dans 2 cc. de sérum physiologique, et par kg. d'animal, sont injectés dans le colon : la tension artérielle ne varie pas.

EXPERIENCE N° 2. — Lapin de 2 kg. sous la même anesthésie. On instille dans le rectum de l'animal 0 mgr. 4 par kg. d'adrénaline Poulenc dans 2 cc. de sérum physiologique. La tension artérielle s'élève de 9 à 10 cm. de mercure et cette élévation persiste pendant les 30 minutes de l'expérience.

Ces deux expériences confirment sensiblement les constatations de H. B. Barbour et F. H. Rapoport.



EXPÉRIENCE N° 2

0 mgr. 4 d'adrénaline par kg. d'animal sont instillés dans le rectum. La tension artérielle varie de 1 cm.

A. *tension artérielle.*

B. *temps.*

port. Elles établissent que l'administration rectale de l'adrénaline chez le lapin, produit pour une dose moitié moindre, une action hypertensive double de celle obtenue par voie intestinale.

Nous avons vu que l'ingestion enlevait à l'adrénaline ses propriétés hypertensives ; il a été par contre établi et nous l'avons vérifié par notre expérimentation personnelle qu'administrée par le rectum, l'adrénaline conservait son action vasculaire, sa résorption par cette voie égalant, pour la plupart des auteurs celle de la voie sous-cutanée ; il y va de même de sa toxicité (Drolencourt).

Il nous paraît dès lors légitime de conclure que, commode, relativement active et ne présentant pas de toxicité exagérée, la voie rectale doit, ainsi que le recommandent Grasset et Lesue, être retenue au point de vue de son action thérapeutique.

*ÉTUDE DE L'ACTION DE L'ÉPHÉDRINE
ADMINISTRÉE PAR VOIE ORALE
ET PAR LE RECTUM*

Les propriétés thérapeutiques de l'ephédra, petit arbuste de 60 à 90 cm. de hauteur, étaient connues des médecins chinois, depuis les temps les plus reculés. La pharmacopée de l'empereur Schen-Hung, dont le règne se place 3.000 ans avant notre ère, mentionne déjà sous le nom de Ma-Huang, la variété *Helvetica de l'Ephédra vulgaris*, fort répandue dans les environs de Pékin et renommée pour ses propriétés diaphorétiques et antipyrétiques qui en faisaient une médication précieuse de la toux et des états typhoïdes.

Malgré les vertus que lui attribuait la médecine populaire, l'ephédra n'est entré que fort récemment dans le domaine de la recherche scientifique.

Les premiers essais remontent à la fin du siècle dernier, avec les travaux de Yanranaschi et Nagaï qui réussirent à extraire de l'ephédra, un alcaloïde actif. L'impureté de ce produit jointe à l'inconstance

de ses effets physiologiques fit que seule fut utilisée en ophtalmoscopie, son action mydriatique, plus faible d'ailleurs et moins prolongée que celle de l'adrénaline.

Les recherches furent cependant reprises par Amatsu et Kubota et surtout par Chen de Pékin qui a obtenu en 1923, grâce à une nouvelle méthode d'extraction, l'éphédrine cristallisée; il montra de plus, que sa formule et ses propriétés, étaient très voisines de celles de l'adrénaline et la rangea parmi les substances excitosympathiques.

Ainsi définie, l'éphédrine se présente sous la forme de cristaux blancs, solubles à des degrés divers, dans l'eau, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

On peut l'extraire de la plante ou la préparer synthétiquement, soit à l'état racémique (éphétonine), soit, après dédoublement à l'état de lévogyre, comme l'est l'alkaloïde naturel. Sa variété racémique est pour la plupart des auteurs; près de 2 fois moins active que l'alkaloïde lévogyre, naturel ou synthétique.

L'éphédrine n'est pas utilisée à l'état naturel, mais sous forme de sulfate et surtout de chlorhydrate, produits bien définis, facilement stérilisables, et pouvant se conserver plus de 9 mois sans être altérés, ni par l'air, ni par la lumière.

L'éphédrine possède, ainsi que l'a déduit M. Tiffeneau, de l'étude comparative de la structure chimi-

que des principales substances excitosympathiques, des propriétés analogues à celles de l'adrénaline, mais à l'état atténué : ses doses efficaces sont d'un ordre de grandeur environ cent fois supérieur aux doses correspondantes d'adrénaline.

Sans entrer dans le détail de ses propriétés pharmacodynamiques, nous nous limiterons à mettre en relief ses nombreuses similitudes et ses principales différences avec l'adrénaline.

Dans l'ensemble, comme l'adrénaline, elle détermine la vasoconstriction, l'élévation de la tension artérielle, la dilatation de la pupille, le relâchement de la musculature bronchique et l'exagération du tonus et du péristaltisme intestinal et surtout gastrique, du moins chez l'homme.

Toutefois quelques différences essentielles séparent ces deux alcaloïdes.

Alors que l'adrénaline, pour des raisons que nous avons vues précédemment, est inactive par voie buccale, tout au moins, en ce qui concerne la tension artérielle, l'éphédrine administrée par la même voie conserve toutes ses propriétés. Nous avons indiqué déjà, que, pour M. Tiffeneau, cette particularité est due à la présence de 3 atomes de carbone dans sa chaîne latérale.

Alors que l'adrénaline agit immédiatement, l'éphédrine ne se manifeste que quelques minutes (10 à 15)

après son administration. Les effets de l'adrénaline sont en outre plus importants que les effets de l'éphédrine.

Alors que l'action de l'adrénaline est passagère et dépasse rarement une heure, celle de l'éphédrine est plus durable et se chiffre par plusieurs heures.

C'est l'action hypertensive qui a, de beaucoup, le plus servi à établir ces différences ; J. Mouzon, établit ainsi cette comparaison :

« Une dose de 40 mgr. d'éphédrine, chez l'homme, en injection intramusculaire, détermine au bout de 15 minutes, une élévation progressive de tension artérielle qui atteint 35 à 50 mm. de mercure, en 45 minutes et cesse 3 à 4 heures après.

« Après 1 mgr. d'adrénaline intramusculaire, chez le même sujet, l'hypertension atteint d'emblée, en 10 minutes, 75 mm., mais elle a déjà disparu au bout d'une heure et demie ».

Ainsi l'adrénaline et l'éphédrine pour voisines qu'elles soient tant au point de vue de leur composition chimique que de leur action pharmaceutique n'en présentent pas moins des différences d'action appréciables.

S'il nous fallait résumer dans une formule lapidaire, leurs caractères respectifs, nous dirions volontiers que la première agit vite et fort, mais de façon éphémère, tandis que la seconde se manifeste à la fois plus tardivement et moins intensément, mais son action est plus durable.

C'est dire, que loin de faire double emploi, ces deux alcaloïdes possèdent chacun des indications qui leur sont propres et qui découlent des variantes de leur action pharmacodynamique commune.

Réunissant au maximum, toutes les conditions propres à en faire un agent thérapeutique de choix, telles que : stabilité, faible toxicité, zone maniable très étendue, l'éphédrine ne pouvait manquer de susciter de nombreux essais pharmacodynamiques.

Il ne manque pas de travaux sur ses différentes actions : vasoconstrictrice, hypertensive, respiratoire ; il n'en est pas de même de sa résorption par les diverses voies respiratoires.

Jansen admet que chez l'homme les doses optima pour produire l'hypertension, sont à peu près les mêmes par voie buccale (50 mgr.) que par voie sous-cutanée (40 mg.).

J. Mouzon note, qu'en présence d'un cas urgent, la rapidité d'action de l'adrénaline, enlève de l'intérêt aux injections d'éphédrine. Le même auteur mentionne les suppositoires à l'éphédrine, et indique que administrée sous cette forme, les doses doivent être doublées pour un effet équivalent.

Il nous a paru particulièrement intéressant dans ces conditions, de faire une étude comparative, aussi complète que possible, de l'action hypertensive de

l'éphédrine administrée par voie digestive, veineuse et par le rectum.

Comme pour l'adrénaline, nous avons expérimenté sur le lapin anesthésié par l'uréthane, dans le laboratoire du Professeur Launoy, en collaboration avec lui et M. Jean Cottet. Nous nous sommes servi de l'éphédrine racémique gauche Poulenc.

L'éphédrine une fois administrée par les différentes voies, nous en avons évaluée la résorption par la mesure de la tension artérielle prise dans la carotide.

EXPÉRIENCE N° 1. — Lapin de 2 kg. 100.
2 cgr. d'éphédrine par kilo d'animal, sont administrés par voie rectale ; la tension artérielle monte aussitôt, de 1 cm. de mercure pendant les 30 minutes que dure l'expérience.

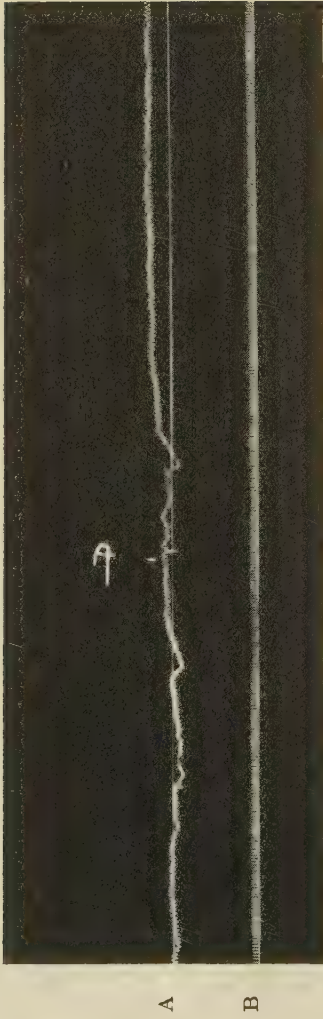
EXPÉRIENCE N° 2. — Lapin de 2 kg. 200.

1. 1 mgr. 5 d'éphédrine injecté dans la veine mésentérique n'élève pas la tension.

2. 1 mgr. 5 d'éphédrine, injecté à deux reprises dans la veine jugulaire élève aussitôt chaque fois la tension artérielle de 1 cm. pendant 1 minute.

3. 2 cgr. d'éphédrine introduits dans l'intestin grêle, ne font pas varier la tension artérielle.

4. 2 cgr. dans le rectum produisent une élévation de tension de un demi-centimètre.



EXPÉRIENCE N° 1

Instillation rectale de 0 egr. 2 d'éphédrine par kg.
d'animal. Elévation de la tension artérielle de 8 cm.
à 9 cm. de mercure.

A. *tension artérielle.*

B. *temps.*

EXPÉRIENCE N° 3. — Lapin de 2 kg.

1. 1 mgr. d'éphédrine injecté dans la veine mésentérique, ne provoque pas de modification de tension artérielle.

2. 1mgr. injecté dans la veine jugulaire est suivi d'une élévation de tension de $3/4$ de cm. pendant quelques secondes.

3. 1 cgr. introduit dans l'intestin, détermine une très légère élévation de tension.

4. 1 cgr. administré par le rectum provoque une élévation de tension sensiblement équivalente.

5. 3 cgr. administrés par le rectum provoquent une hypertension de 1 cm. pendant les 30 minutes de l'expérience.

EXPÉRIENCE N° 4. — Lapin de 2 kg. 100.

1. 2 mgr. d'éphédrine, injectés dans la veine jugulaire, déterminent une élévation de tension artérielle de 1 cm. pendant une minute.

2. 2 mgr. injectés dans la veine mésentérique, ne donnent pas de variation de tension artérielle.

EXPÉRIENCE N° 5. — Lapin de 2 kg. 300.

1. 2 cgr. d'éphédrine instillés dans l'intestin grêle produisent une hypertension qu'il nous a été difficile d'évaluer en raison de l'apparition de grandes oscillations tensorielles.

2. 2 cgr. introduits dans le rectum se traduisent

par une augmentation de tension de 1 cm. pendant 20 minutes.

Cet ensemble d'expériences, nous semble suffisamment probant pour nous autoriser à dégager quelques constatations, ayant trait à la valeur de la résorption de l'éphédrine administrée par les voies, digestive, veineuse et rectale, chez le lapin et évaluée en fonction des propriétés hypertensives de cet alcaloïde.

Tout d'abord le rôle alcaloïdo-pexique du foie nous est apparu évident, sans toutefois atteindre l'importance qu'il a pour l'adrénaline.

En effet, qu'il s'agisse de 1, 1 1/2 ou 2 mgr., l'action hypertensive de l'éphédrine, manifeste, en cas d'injection du produit dans la veine jugulaire, ce qui lui épargne la traversée hépatique, s'est révélée nulle pour la veine mésentérique, qui l'achemine directement vers le foie.

Ensuite, contrairement à ce qu'admettait J. Mouzon l'action vasculaire de l'éphédrine, loin d'être diminuée par son administration rectale, nous est au contraire apparue pour certaines doses, augmentée par rapport à la voie digestive. C'est ainsi que 1 cgr. d'éphédrine produit une variation de tension fort médiocre, mais sensiblement analogue, qu'il soit instillé dans l'intestin ou dans le rectum; pour la dose de 2 cgr., l'administration rectale se traduit par une élévation de tension marquée, tandis que

la pression artérielle demeure inchangée en cas d'utilisation de la voie digestive.

Enfin comme il fallait s'y attendre, il existe pour chaque voie une dose liminaire au-dessous de laquelle l'éphédrine n'exerce aucune action sur la tension. Par voie rectale, cette dose s'est révélée être voisine de 1 cgr., pour un lapin de 2 kg.; il est curieux de noter que malgré les différences d'activité que nous avons essayé d'établir pour les voies, digestive et rectale, cette dose limite se trouve être d'un ordre de grandeur sensiblement le même pour ces deux modes d'administration.

L'utilisation rectale de l'éphédrine ne nous semble mériter en rien, le délaissement dont elle fut jusqu'à présent l'objet.

Au cours de notre expérimentation personnelle, elle nous a, au contraire, paru bénéficier de caractères propres à justifier son expérimentation clinique.

CONCLUSIONS

La voie d'administration rectale, comme nous l'avons vu, est loin d'être une nouvelle venue en thérapeutique.

Les temps présents ont vu se multiplier des travaux à son sujet. De pair avec la découverte de sa supériorité de résorption par rapport à la voie orale, vinrent les théories cherchant à expliquer scientifiquement ce phénomène.

Nous croyons avoir montré au cours de ce travail, que la question ne saurait être résolue par des considérations basées uniquement sur les particularités anatomo-physiologiques de l'irrigation veineuse du rectum notre expérimentation personnelle nous a conduit à des résultats en contradiction manifeste avec la base même de cette théorie.

Malheureusement, nous devons nous reconnaître absolument incapables de proposer une explication valable de l'inégalité de résorption par voie orale et rectale. De la sorte, la solution du problème demeure toujours introuvée.

En raison de son action vasculaire particulièrement nette, l'adrénaline s'est imposée en premier lieu à notre expérimentation personnelle.

Si au point de vue physiologique, son action apparaît particulièrement simple, se traduisant par l'excitation de toutes les fonctions, sous la dépendance du sympathique, au point de vue pharmacodynamique, ses propriétés présentent une importante particularité : elles varient suivant la voie de pénétration employée.

Diverses causes contribuent à cet état de choses : l'instabilité de sa composition chimique, facilement altérée, l'importance de son pouvoir constructeur, suffisent à rendre compte des variations de son action pharmacodynamique suivant les voies d'administration.

En ce qui concerne la voie digestive, à l'ischémie de la muqueuse gastrique, provoquée par le contact de l'adrénaline, vient se joindre le pouvoir alcaloïdopexique certain du foie, pour limiter la concentration sanguine à un taux insuffisant pour que puissent se manifester les effets hypotenseurs de cet alcocaloïde.

La voie rectale présentait dès lors un intérêt thérapeutique certain, tant en raison de sa commodité propre qu'en raison de l'inconvénient de la voie sous-cutanée qui expose à des accidents de nécrose en rapport avec l'intensité de l'action vasoconstrictrice locale de l'adrénaline.

Quant à la voie intra-veineuse, son extrême activité rendant illusoire toute graduation de dose, on limite les indications aux cas d'urgence.

Notre expérimentation personnelle en confirmant la conservation de l'action vasculaire de l'adrénaline administrée par voie rectale, nous autorise à en retenir l'emploi en vue d'applications thérapeutiques. Ses indications sont fournies par les activités pharmacodynamiques qu'elle permet de sauvegarder. Sa résorption et partant, sa posologie sont assimilables pour la plupart des auteurs à celles de la voie sous-cutanée. Cependant, l'adrénaline conserve, indépendamment des voies de pénétration, un certain nombre d'inconvénients.

Tout d'abord, son altération facile à l'air et à la lumière rend inactives ses solutions trop anciennes.

Ensuite, son action violente, énergique, mais non durable, en fait avant tout un médicament héroïque.

Dans certains états permanents, nécessitant une action excito-sympathique continue, il faudrait avoir recours avec l'adrénaline à la répétition trop fréquente des doses.

Ces inconvénients ne sauraient faire perdre à l'adrénaline la place de choix que lui valent en thérapeutique l'énergie et la rapidité de son action sympathicomimétique. Ils sont cependant suffisamment sérieux pour nous inciter à expérimenter une

médication qui, sous une forme plus maniable, reproduirait, en les rendant plus durables, les effets de l'adrénaline.

L'éphédrine, alcaloïde d'une plante, dont la médecine populaire chinoise prisait déjà avant notre ère les propriétés thérapeutiques, n'est entrée que tout récemment dans le domaine de la recherche expérimentale.

Son action pharmacodynamique s'est révélée être particulièrement intéressante.

Elle reproduit dans l'ensemble, les effets de l'adrénaline, mais en y apportant des modifications qui portent essentiellement sur la rapidité, l'intensité et la durée des effets. Plus lente à se manifester, son action est à la fois moins violente et plus prolongée que celle de l'adrénaline. De plus, administrée per os, elle garde, contrairement à l'adrénaline, la totalité de son action pharmacodynamique, ainsi que le laissait prévoir le plus grand nombre d'atomes de carbone de sa chaîne latérale.

Les doses efficaces pour être environ cent fois supérieures aux doses correspondantes d'adrénaline n'en demeurent pas moins fort éloignées des doses toxiques. C'est ainsi que la dose usuelle chez l'homme adulte est de 5 à 10 cgr. par 24 heures suivant l'effet recherché; chez le lapin, la dose mortelle, calculée par kilo d'animal s'est révélée être d'un ordre de grandeur voisine.

L'éphédrine satisfait de la sorte à toutes les conditions pharmacodynamiques requises pour prendre place dans la thérapeutique. Sa stabilité, son peu de solubilité, l'étendue de sa zone thérapeutique, la nature enfin et la facilité de son dosage physiologique, devaient en faire une matière particulièrement indiquée pour nos recherches.

L'ensemble de notre expérimentation personnelle nous a conduit à formuler un certain nombre de conclusions relatives aux différences de résorption de l'éphédrine en fonction des différentes voies d'administration.

En premier lieu, l'éphédrine, au même titre que l'adrénaline, mais à un degré moindre, nous a paru soumise à l'action alcaloïde pexique du foie.

En second lieu, la voie d'administration rectale s'est révélée, contrairement à l'opinion admise, supérieure à la voie orale, quant à son degré de résorption, tout au moins pour certaines doses.

Si aux doses liminaires, la résorption est sensiblement la même, par les deux voies, aux doses minima efficaces, l'avantage nous a paru appartenir manifestement à la voie rectale.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de la Thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Brumlik. — « L'administration des médicaments sous forme de suppositoires », *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1934.7.439.

Blum (W.) et Nohara (F.-S.). — *Recherches comparatives sur la résorption du salicylate de soude administré par la bouche et par le rectum.*

Drolencourt (D.). — « Etude pharmacodynamique de la résorption de l'adrénaline par. etc. », *Rapport I^{er} congrès français de thérap.*, p. 302 à 311.

Drolencourt (H.) et Trias (A.). — *Soc. biol.*, LXXXVII-1119, 1922.

Fuhner. — « Capacité de résorption du rectum », *Sannunlung de Vergif*, 1930, t. I, p. 2.

Grasset. — *Soc. méd. hôp. de Paris*, 981, 27 juillet 1917.

Halsey. — *Trans. Associa. America. physiol.*, XXIV, 520, 1909.

Hoskins. — *J. pharm. exp. ther.*, XVIII, 207.11.1921.

Joachimoglu (G.). — « Thérapeutique médicale par suppositoires et par instillations intra-rectales », *in Deutsche med. Wochenschrift*, 54, 13 avril 1928, p. 164.

Kruschell (Margaretha). — *Vitesse de résorption de quelques médicaments administrés per os et par le rectum.*

Lesné et Dreyfus. — *Soc. biol.*, LXXII, 407, 26 oct. 1912.

Lohr. — « Séance de la Soc. allemande des maladies de la circulation », in *Verhandhugen. dent. ges. für Kreiss.*, 4^e session Bresleau, 9-10 mars 1931.

Lossen (H.). — « Etude radiologique du transport rétrograde dans le gros intestin », *Fortschritte dem. geb. der Rontgenst.*, 1927.36.562.

Loeper. — *Soc. biol.*, 21 novembre 1903.

Masaharu Ogawa. — *Acta scholae. med. kioto*, Bd. VII, H2 S., 291 (1925).

— *Folia pharmaciol.*, Japon, IV, 64.75, 1927.

Meltzer. — « La faculté de résorption des différents segments du tube digestif », *Arch. exp. pathol. pharm.*, LIX, 458, 1909.

Popesco (G.). — *La voie rectale comme porte d'entrée des sérums équinés thérapeutiques*, thèse, Paris, 1935.

Ravaud (C.-J.). — *Etude de l'administration des suppositoires et ovules*, thèse, pharmacie 1936.

— « Etude de l'administration des suppositoires et ovules », *Bulletin des sciences pharmacologiques*, janvier 1937, t. XLIV, n° 1.

Rapoport (F.-H.) et Barbour (H.-B.). — *Journal America. med.*, Assoc. LXXVI, 492.4.1921.

Richaud (A.) et Hazard (R.). — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*, 1935, p. 779-782.

Schwenken (F.). — « Administration par voie rectale de suppositoires de belladone », *Med. klinik*, 8 août 1930.

- Sollmann (I.).** — *Man. of pharmacolog.*, Philadelphie et Londres, Saunders, édit.
- Takashina Osamu.** — *Jap. J. med. sci. pharm.*, V.83.1930, VI.113.1932.
- Tiffeneau.** — « De l'adrénaline et de ses succédanés », *Rapport 1^{er} Congrès français de thérapeutique*, 1933, p. 237 à 277.
- Troisier et Weiss Roudinesco (Mme).** — *Soc. med. hôp. de Paris*, 7 mars 1930.
- Trendelenburg.** — *Arch. exp. path. pharm.*, LXIII.161.1910; LXXIX.154.1915.
- Weiss et Baitz.** — *Zeitschr. f. d. ges. exp. med.*, Bd. XLIX, S. 543.1926.
- Zunz Edg.** — *Pharmacodynamie spéciale*, 1932.

